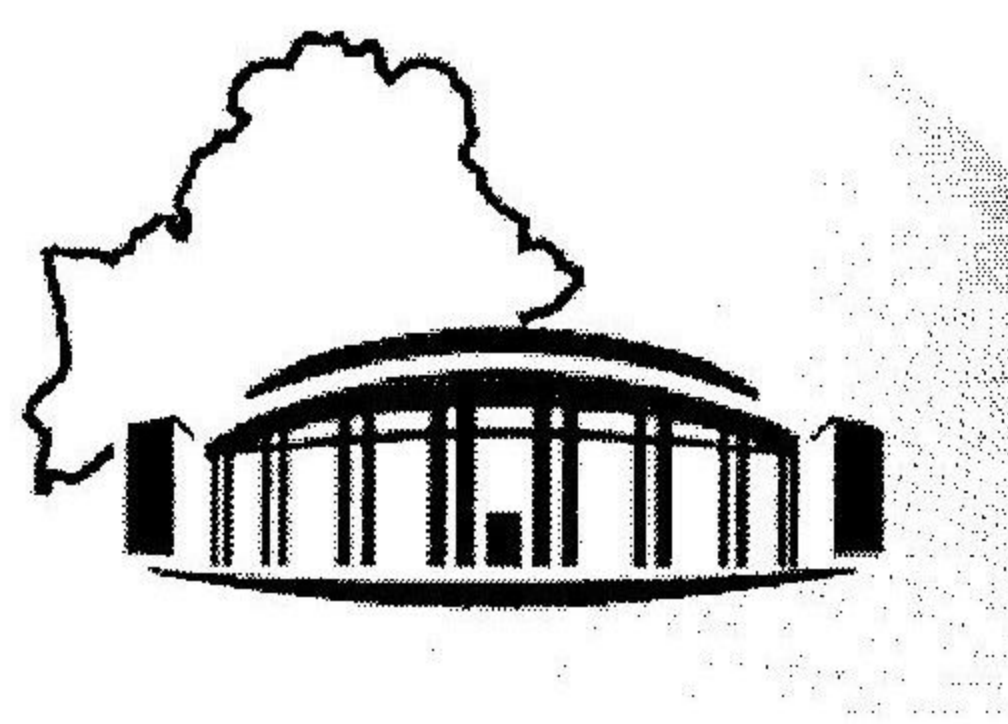
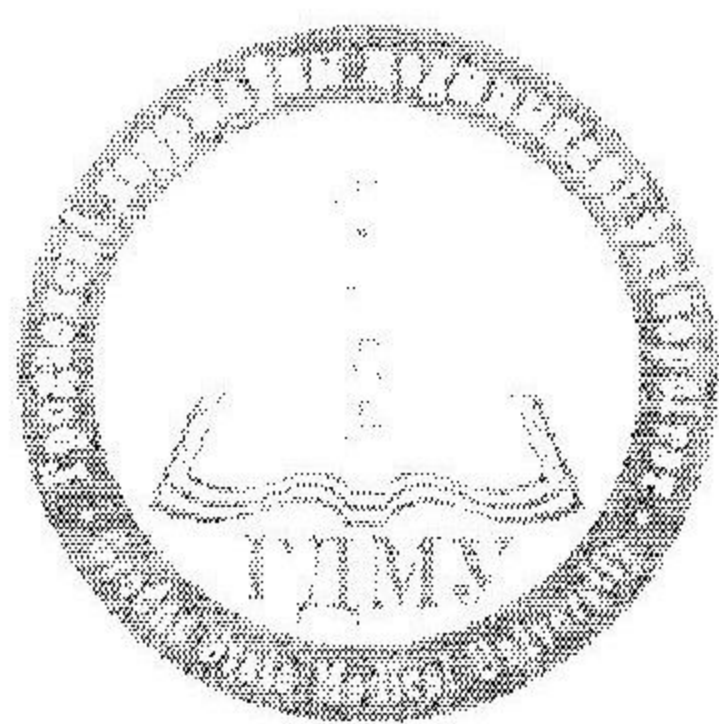


Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»



ГОД НАУКИ
2017

**СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ
МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ В МЕДИЦИНЕ 2017**

*Сборник статей
IV Республиканской научно-практической конференции
с международным участием*

24 ноября 2017 года

Гродно
ГрГМУ
2017

СРАВНЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ КВЕРЦЕТИНА И АЛЬФА-КЕТОГЛУТАРАТА НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Ткаченко В.А.¹, Ковальчук Ю.П.², Левых А.Э.¹, Ушакова Г.А.², Шевцова А.И.¹

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

²Днепропетровский национальный университет им. Олеса Гончара
paronic@ukr.net

Введение. Сердечно-сосудистая патология, в особенности ишемическая болезнь сердца (ИБС), относится к числу наиболее распространенных заболеваний и является одной из основных причин смертности, а также временной или стойкой утраты трудоспособности населения. Судьба больных зависит от своевременности диагностики тех клинических форм болезни, которые требуют оказания пациенту неотложной помощи, а также от адекватности проводимого амбулаторного лечения. Комплексная фармакотерапия, применяемая для лечения различных форм ИБС, не всегда приводит к полному выздоровлению, поэтому весьма актуальна проблема поиска препаратов для дополнительной восстановительной терапии.

Известно, что недостаточное обеспечение кислородом сердечной мышцы приводит к комплексу взаимосвязанных нарушений, в том числе к активации воспалительных процессов, запускающих реакции оксидативно-карбонильного стресса, окислительную модификацию белков (ОМБ), перекисное окисления липидов (ПОЛ) и формирование конечных продуктов гликирования (КПГ), следствием чего является нарушение структуры мембран кардиомиоцитов [1]. Степень поражения клеток сердечной мышцы зависит от активности антиоксидантной системы (АОС), поэтому антиоксиданты используют в качестве дополнительной терапии ИБС. В последнее время среди этой группы препаратов все большую популярность приобретает корвитин (К) - водорастворимая форма биофлавоноида кверцетина. Наряду с уже известными препаратами с антиоксидантными свойствами, вызывает интерес поиск других, более перспективных средств, например, метаболит цикла Кребса альфа-кетоглутарат (α КГ), который показал свою эффективность при лечении ишемии мозга [2]. Оказалось, что α КГ обладает полипотентным действием, однако, его применение в кардиологии пока еще ограничено [3].

Цель работы. Сравнить влияние К и α КГ на физиологические параметры и показатели оксидативно-карбонильного стресса у животных с экспериментальной ишемией миокарда (ЭИМ).

Материалы и методы. Проводили исследование на крысах линии Вистар, у которых моделировали ЭИМ путем комбинированного введения изадрина и питуитрина [4]. Все крысы были разделены на 4 группы (n=10): 1 группа – контроль, 2 группа – крысы с ЭИМ; 3 группа животных получала корвитин после индукции ЭИМ в течение 5 дней внутрибрюшинно по схеме, рекомендованной производителем; 4 группа получала 1% раствор α КГ 6 дней *per os* после индукции ЭИМ. После окончания терапии крыс выводили из эксперимента путем эвтаназии согласно требованиям Международной

конвенции гуманного обращения с лабораторными животными. ЭИМ подтверждали гистологически и по данным ЭКГ. Поведенческую активность животных оценивали тестом «открытого поля» по Бурешу [5]. Для анализа использовали плазму крови, в которой определяли концентрацию глюкозы, ТБК-активных продуктов, кетонфенилгидразонов (ОМБ) и КППГ, уровень которых определяли по нашей методике [6]. Статистическую обработку проводили с помощью Excel и программного продукта «STATISTICA 10.0».

Результаты исследований. Моделирование ЭИМ привело к ухудшению физического состояния экспериментальных животных: у них наблюдались полиурия, повышение потоотделения, апатия, тахикардия. Частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно повышалась и составила во 2-й группе $418,4 \pm 9,4$ мин⁻¹ (в контроле $347,7 \pm 16,6$ мин⁻¹). Применение К и α -КГ после окончания инъекций питуитрин-изадрина приводило к снижению ЧСС практически до значений контрольной группы и составляла $364,5 \pm 9,9$ в 3-й и $354,0 \pm 24,9$ мин⁻¹ в 4-й группе. Во 2-й группе отмечались изменения ЭКГ, характерные для ишемического повреждения миокарда: снижение амплитуды зубца R, расширение и элевация сегмента ST относительно изолинии. После применения К у крыс 3-й группы значения ЭКГ стремились к контрольным, а в 4-й группе сохранялась элевация сегмента ST. Анализ поведенческой активности экспериментальных животных также свидетельствует о более выраженном восстановительном эффекте К по сравнению с α -КГ в отношении физиологических показателей.

Таблица 1. Показатели оксидативно-карбонильного стресса у экспериментальных животных

Показатели	I группа	II группа	III группа	IV группа
ТБК-активные продукты [г/л]	$6,77 \pm 0,85$	$19,31 \pm 1,01^{***}$	$9,66 \pm 0,84^{*§§§}$	$9,15 \pm 0,44^{*§§§}$
ОМБ [мкмоль/ мл]	$1,46 \pm 0,09$	$1,71 \pm 0,07^*$	$1,54 \pm 0,08$	$1,60 \pm 0,05$
КППГ [мг/мл]	$0,69 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,04^{***}$	$0,82 \pm 0,02^{***§}$	$0,73 \pm 0,04§$
Глюкоза [ммоль/л]	$4,707 \pm 0,57$	$6,028 \pm 0,63$	$4,906 \pm 0,29$	$7,63 \pm 0,62^{***}$

Примечание. * – $p \leq 0,05$; *** – $p \leq 0,001$ – относительно контроля; §- $p \leq 0,05$; §§§ – $p \leq 0,001$ – относительно группы ЭИМ.

Оценка показателей оксидативно-карбонильного стресса свидетельствует об активации этого процесса: в плазме животных 2-й группы найдено достоверное повышение всех исследуемых в работе показателей (таблица 1). У крыс 2-й группы на фоне слабой гипергликемии концентрация ТБК-активных продуктов увеличилась в 2,5 раза, достоверно повышались показатели ОМБ и флуоресцирующих КППГ относительно контроля. Применение К и α -КГ, приводило к снижению количества ТБК-активных продуктов, ОМБ и КППГ, хотя уровень всех этих показателей не достигал значений контрольной группы.

Выводы. Полученные данные позволяют утверждать, что кардиопротекторное действие К и α -КГ обусловлено их способностью не только улучшать функциональное состояние миокарда, но и подавлять

проявления оксидативно-карбонильного стресса, ингибируя реакции гликации белков, окислительной модификации белков и липидов, и тем самым способствовать сохранению функциональной активности тканей миокарда.

Литература

1. Reznikov OH. Pro- and antioxidant systems and pathological process in humans / Polumbryk OM, Balion YH, Polumbryk MO // Visn. Nac. Akad. Nauk. Ukr. – 2014.- №10. – P.17-29.
2. Nandagopal M. Behavioral assessment studies in cerebral ischemia induced by bilateral carotid artery occlusion in rats / Nandagopal M, Muralidharan P, Thirumurugan G. // Annals of Biological Research. – 2001.- №1(1). – P.208-223.
3. Nan Wu. Alpha-Ketoglutarate: physiological functions and applications./ Nan Wu, Mingyao Y. et al. // Biomol Ther (Seoul). – 2016.- №24(1). – P.1-8.
4. Беленичев И.Ф. Фармакологическая коррекция нарушений в сопряженных системах NO-свободные тиолы при экспериментальном инфаркте миокарда с помощью метаболитотропного кардиопротектора “лизиний”/ Беленичев И.Ф., Кучеренко Л.И., и др.// Экспериментальная и клиническая физиология и биохимия. – 2012. – №2. – С. 7-11.
5. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. – М.: Высшая школа – 1991. – 352 с.
6. Шевцова А.И. и др., Пат. 116929 UA, МПК G 01 N 1/00, 21/39, 21/64, 33/49. Способ определения флуоресцирующих конечных продуктов гликации в плазме крови / А.И. Шевцова, В.А. Ткаченко, Е.А. Коваль, А.С. Скоромная, А.П. Иванов. Опубл. 12.06.17, Бюл. № 11. – 4 с.

Summary

COMPARISON OF CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF QUERCETIN AND ALPHA-KETOGLUTARAT ON THE MODEL OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL MYOCARDIAL

Tkachenko V.A., Kovalchuk Yu.P., Left A.E., Ushakova G.A.,
Shevtsova A.I.

Dnepropetrovsk Medical Academy, Dnepropetrovsk National University

It was found that the experimental myocardial ischemia (EMI) leads to changes of behavioral reactions and to increase of markers of oxidative-carbonyl stress in blood of rats. The administration of corvutin or α -ketoglutarate for 6 days after development of EMI led to improve of the functional state of the myocardium, suppressed manifestations of oxidative-carbonyl stress, inhibited the reactions of glycation of proteins, oxidative modification of proteins and lipids. So, cardioprotective effects of corvutin and α -ketoglutarate are manifested by their ability not only to improve the functional state of the myocardium, but also to suppress the manifestations of oxidative-carbonyl stress.